

難治性疾患克服研究の評価ならびに

研究の方向性に関する研究

『特発性造血障害に関する調査研究』班

研究要旨 難治性疾患克服研究事業の研究班のうち、特発性造血障害に関する調査研究について評価を行った。今回この疾患を研究する意義や重要性、本事業の主題に合致しているか、臨床的意義、診断、治療、予防への応用性、今後の研究の将来性などについて検討した。その結果、多くの研究グループが人を対象とした研究またはヒトのサンプルを対象とした、疾病の原因や病態の解明や、診断や治療と関係の深い研究を行っている点は評価に値する。しかし各研究グループが各々の研究成果を報告するにとどまり、研究成果がどのように実臨床に有意義なものであるかが不明瞭な研究も認められた。またこれまでの成果に基づいて、それを発展させて次の研究に生かす見直しをする必要があり、研究班全体として研究の方向性について今後の検討が必要であると考えられる。

A. 研究目的

特発性造血障害は予後も不良で難治性の疾患が多く、慢性に経過して患者の QOL を著しく低下させ、未だ病因・病態の不明瞭な疾病の多い本症は、有効な治療法や予防法の早急な開発が望まれており、難治性疾患克服研究の対象となる要素を持っていると考えられる。しかし、特発性造血障害に関する各々の研究が、難治性疾患克服研究の主題である患者の経済的救済、患者の予後や QOL の改善、さらに国の医療行政に貢献に合致しているかどうかを逐次評価し、研究の方向性につ

いて見直す機会が必要である。

そこで本研究では、一定の評価法に基づいて、特発性造血障害に関する調査研究について評価を行い、評価法の評価も踏まえて結果の検討を行った。

B. 研究方法

(1) 評価項目を I. 研究事業全体と関連した項目、II. 個々の研究課題についての項目、III. 個々の課題、研究発表等に関する評価、の 3 つに分けて、それぞれの項目をさらに細分化し、一つ 2 点満点として評価した。I は計 22 点、II は 20

点、Ⅲは8点満点とした。

(2)それぞれの項目について、内科系専門医3名による評価の平均点を記載した。

C. 研究結果

I. 研究事業全体と関連した項目について

本研究グループの中で、本邦における再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、原発性骨髄繊維症、不応性貧血の形態学的診断基準、小児再生不良性貧血などの大規模な調査研究のなされた点は成果である。大規模な調査による実態解明がなされたなら、次はこれを成果に科学的な視点から、あらためて疾病の原因や病態の解明や、診断や治療への応用に発展した研究知見が記載されることを期待したい。

II. 個々の研究課題についての項目

16年度には難治性克服疾患に含まれる血液疾患では臨床調査研究として再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、発作性夜間血色素尿症、骨髄線維症、自己免疫性溶血性貧血、血液凝固異常症斑では、特発性血小板減少性紫斑病、特発性血栓症、更に血栓性血小板減少性紫斑病・溶血性尿毒症症候群などが対象となり、また重点研究としては骨髄異形成症候群に対する画期的治療開発を目指した臨床研究グループが存在している。17年度では、本邦における再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、MDSの形態診断基準、小児骨髄異型性症候群などの全国レベルでの調査研究のなされた点や、小児再

生不良性貧血の疫学調査、日本・中国MDS共同研究が行われている点は評価に値する。18年度には再生不良性貧血、骨髄異型性症候群の追跡調査、小児期再生不良性貧血などの疫学調査、不旺盛貧血の形態学的診断基準、輸血後鉄過剰症の全国実態調査などが注目に値する。

基礎的研究の一部には評価に値するものが認められ、今後の臨床面への展開が期待される。しかし各研究グループが各々の研究成果を報告するにとどまり、研究成果がどのように実臨床に有意義なものであるかが不明瞭な研究も認められた。全体として各研究グループが出した成果を統合して、包括的な見解を出すなどして、本研究グループを組織した意義が明瞭になるよう観点を持つことが期待される。

III. 個々の課題、研究発表等に関する評価

ヒトを対象とした多数例の調査研究のなされている点は評価に値する。同一の疾患について、多数例の調査研究、臨床研究、基礎研究がなされているものについては、各グループが互いに連絡を取り合い、情報を交換することで、より幅広い研究の発展を目指すべきであり、本研究グループを組織した意義の向上を目指すべきである。また基礎的研究と応用研究を結ぶような研究を行い、基礎研究、橋渡し研究、臨床研究の3者に統一性を持たせるような配慮がなされるべきであるとの指摘がなされた。例えば、新しい視点で病態の解明や生理学的意義を明

らかにする研究がなされたら、これを応用する研究を行い、より直接的に診療に生かせるための研究を行って、診断・治療・予防などの実地臨床にも持ち込むステップにつなげたり、診断基準が提示されたら今度はその基準を用いて診断し治療した結果どのような改良が見られるかを明らかにする研究が成果をあげる期待がある。またヒトやヒトのサンプルを対象とした研究が多くなされており、すぐに応用可能な研究も行われているので、各研究グループが協力した成果をあげることで、全体として統一性のある今後の展開に期待したいという意見が各評価者から挙げられた。

基礎研究と臨床研究において、質の高い論文や学会での発表が行われており、積極的に研究が進められている部門が見られた。しかし幾つかの論文で本事業の補助金について記載が無い場合が認められた。今後周知徹底を図っていただきたい。

いずれの評価者による評価でも、評価に大きな違いは認められず、この評価方法が公正な評価に耐える評価法であるということが示された。

D. 考察

難治性疾患克服研究事業は、本来原因不明でその治療法が確立しておらず、かつ患者数が少ない疾患を対象とする。研究によって、その病因を解明して診断法や治療法を開発することで患者の予後や QOL の改善を目指し、さらに国の医療行政に貢献すること

を目的とする。特発性造血障害は、慢性の経過で予後不良であるにもかかわらず、有効な治療法や予防法が未だ確立していないという点で、本研究事業の要素を持っていると言える。

本研究グループの中で、多くの研究グループがヒトを対象とした研究、またはヒトのサンプルを対象とした研究であり、疾病の原因や病態の解明や、診断や治療と関係の深い研究を行っている点は評価に値する。しかし今回の評価法を用いて詳細に評価を行ってみると、各研究グループが各々の研究成果を報告するにとどまり、研究成果がどのように実臨床に有意義なものであるかが不明瞭な研究も認められた。全体として研究グループを組織した意義が不明瞭であった。今後はより応用面を充実させるような橋渡し研究が必要である。

全体を通して、この評価法による評価結果は客観的普遍的指標によって数量化されて検討されたが、評価法の観点からは全体としていずれの評価者による評価でも、評価結果に大きな違いは認められなかった。

E. 結論

難治性疾患克服研究事業の研究課題として、特発性造血障害はその要素を備えている。しかし、各研究グループが各々の研究成果を報告するにとどまり、研究成果がどのように実臨床に有意義なものであるかが不明瞭な感が否めなかったため、研究組織全体としての意義を再考し、各研究グルー

プの情報交換や包括的な研究成果に
発展すること期待された。

平成17-19年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
難治性疾患克服研究の評価ならびに研究の方向性に関する研究
総合研究報告書

「血液凝固異常症に関する調査研究」班

研究要旨

難治性疾患克服研究事業の研究班のうち「血液凝固異常症に関する調査研究」班について、平成16-18年度の研究に関して、1) 研究事業全体と関連した項目、2) 個々の研究課題、3) 個々の課題・研究発表の3項目について客観的な評価を試みた。その結果、本研究班はすべての項目において高い評価が得られており、難病事業の目的に合致した研究を遂行していると考えられた。

A. 研究目的

難治性疾患克服研究事業は、原因不明で治療法が確立していない希少疾患について、その実態の把握、原因の究明、治療法の確立を行ない、患者のQOLおよび予後を改善することをその目的とする。本研究班では、各々の調査研究班において難治性疾患克服研究事業の目的に合致した調査研究が行われているかについて、独自に作成した評価票を用いた客観的な評価を試みている。本研究では「血液凝固異常症に関する調査研究」班を対象として、調査研究内容の評価を行なった。

B. 研究方法

「血液凝固異常症に関する調査研究」班の平成16-18年度総括・分担研究報告書をもとに、1) 研究事業全体と関連した項目、2) 個々の研究課題、3) 個々の課題・研究発表の3項目について評価票を用いて評価した。

C. 研究結果

本研究班の対象疾患は、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、血栓性微小血管障害症(TMA)、特発性血栓症、深部静脈血栓症/肺血栓塞栓症(DVT/PTE)の4疾患である。

(1) ITP サブグループ

ITP の診断基準案が作成された。また、治療ガイドラインが改訂され、ピロリ菌除菌療法が含まれた。ITP 診断のための抗血小板抗体産生 B 細胞、幼若血小板の測定系の開発も行なわれた。また、臨床個人調査票による全国疫学調査および難治性 ITP の実態調査が行なわれた。

(2) TMA サブグループ

TMA 患者の集計が行なわれ、若年発症の後天性特発性 TTP の存在が明らかにされた。また、ADAMTS13 活性の測定、ADAMTS13 インヒビターの測定がなされ、それらの診断的意義が明らかにされた。基礎的研究として、ADAMTS13 の機能部位解析と産生細胞の同定がなされた。

(3) 特発性血栓症サブグループ

静脈血栓症患者におけるプロテイン C, プロテイン S, アンチトロンビン遺伝子変異の検索, および先天性アンチトロンビン欠損症の遺伝子変異が明らかにされ, 変異アンチトロンビンの機能解析が行なわれた. また, ヘパリン在宅自己注射に関するアンケート調査, ワーファリン使用に関する実態調査など治療に関する実態調査が行なわれた.

(4) DVT/PE サブグループ

新潟中越地震被災者における実態調査, 産婦人科領域および精神科領域における静脈血栓塞栓症の実態調査, がそれぞれ行なわれた. また, 肺塞栓症と深部静脈血栓症の新規発症頻度の推定がなされ, 深部静脈血栓症が年間約 14000 例, 肺血栓塞栓症が年間約 8000 例が発症しているものと推定された.

D. 考察

1) 研究事業全体と関連した項目

各疾患に関する疫学調査・実態調査は十分に行なわれている. 診断基準・重症度分類・治療ガイドラインの策定については ITP に関して研究班で作成された診断基準および治療ガイドラインがあるが, 他の疾患に関しては今後の課題である. ITP, TMA, 特発性血栓症については病態の解明に向けた研究成果があがりつつあるように思われる. 深部静脈血栓症・肺塞栓症に関しては, 疫学研究・実態調査が中心であり, また, 患者数が比較的多く, これが「難病」の範疇に入るものであるかについてやや疑問が残るところである.

2) 個々の研究課題

研究計画は概ね妥当であり, その成果は将来的に診断・治療に役立つものが多いと思われる. 今後 ITP 以外の疾患の診断基準・重症度分類・治療ガイドラインの策定が望まれる.

3) 個々の課題・研究発表

多数の論文が発表されており, その内容も概ね難治性疾患克服研究事業の内容に沿うものである. また, 本研究事業に基づくものであることが多くの論文で記載されている.

E. 結論

評価票を用いた評価により, 本研究班はすべての項目において高い評価が得られており, 難病事業の目的に合致した研究を遂行していると考えられた.

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
「難治性疾患克服研究の評価ならびに研究の方向性に関する研究」班
総合研究報告書

原発性免疫不全症候群調査研究班に関する検討

研究要旨

難治性疾患克服研究の研究班のうち原発性免疫不全症候群に関する研究班の平成 16-18 年に行われた研究事業全体に関連した項目、それぞれの研究課題独自の項目、さらに研究発表の 3 項目について総合的かつ客観的な評価を行った。

A. 研究目的

難治性疾患克服研究事業では、本来原因不明で治療法が確立していない希少疾患に対して、患者の経済的救済と同時に病因を解明し、診断法や治療法の開発を行い、それによって患者の予後や QOL の改善を目指すことが目的である。本研究では、評価者が専門領域とは異なる班研究を担当し、この目的に合致した調査研究が 3 年間の研究期間内に適切かつ計画的に遂行されたかを評価することを目的とした。

B. 研究方法

一人の評価者が、継続的に原発性免疫不全症候群に関する研究班を担当した。評価は、難病の診断と治療指針改訂版、各研究班のホームページ、各研究班および重点研究班の平成 16-18 年度の業績報告書、および各班より提出されたアンケートに基づいて、研究班全体、個別研究、そして個々の課題・研究発表の側面から行った。具体的な評価項目は、疾患の定

義、診断基準の策定、正確な診断方法、発症率・有病率の把握、病態の解明と現状、治療方針ガイドラインの策定と記載状況とした。

C. 研究結果

1) 研究事業全体と関連した項目：この研究班では多岐に渡る原発性免疫不全症候群を対象としている。疾患登録は着実に進められているが、疾患登録の問題点として指摘された診断の曖昧さは未解決であるが、診断基準策定の基礎となる簡易診断法の開発や遺伝子診断についての検討がなされている点が評価できる。治療ガイドラインの策定・改定についても着実な進歩があり、重症免疫不全症と WA に対する造血幹細胞移植に関する治療ガイドラインが新たに提案されている。病態解明に関しては、責任遺伝子の同定、臨床病態の解析において年度ごとに着実に新知見が蓄積されている。

2) 個々の研究課題について：多岐に渡る疾患を対象としているが、研究目標達成

のための計画自体は、責任遺伝子の同定から遺伝子治療、現時点で有力な治療である造血幹細胞移植から ES 細胞を用いた移植法と、疾患の治癒を目標としたロードマップが設定されている一方で、免疫不全症全体としての診療ガイドライン策定に関しては、より具体的な研究の目標設定と班全体のまとまりが必要と思われた。患者の福祉の点からは HP を介したサービスに実践が継続されており評価される。

3) 個々の課題・研究発表などに関する評価：発表論文は比較定期多数受理されており、その質に関しては一定のレベルが維持されている。本研究事業に基づくものであることの記載はおおむね行われている。

D. 考察

難治性疾患克服研究事業は、本来原因不明でその治療法が確立しておらず、かつ患者数が少ない疾患を対象とする。研究によって患者の経済的救済を行うと同時に、その病因を解明し手治療法を開発することで患者の予後や QOL の改善を目指し、さらに国の医療行政に貢献することを目的とする。今回報告者が担当した疾患の中には、医療の進歩により発見される頻度が増加し手新たな対応を求められる局面が増加しているものもあり、一定の診療指針、治療法や予防法が未だ確立していないという点では、本研究事業の要素を維持しているといえる。各領域の疾患については、その発症機序は少しずつ明らかにされつつあるが、真の病因は不明であり、根治的治療法の臨床施行が可能になるには、まだ多くの研究が

必要といえる。これまでに明らかにされた予後、QOLに関する調査結果からは、難治例もそれなりに存在し、原因の究明と治療の開発・改良のための研究がさらに必要と思われる。現時点までに明らかとなったその発症頻度・研究班の activity / 実績を考慮すると、これらの疾患に対して、難治性疾患研究事業の枠で研究を推進していく意義はあるものと考えられた。

E. 結論

原発性免疫不全症候群に関する調査研究班は、多岐に渡る疾患を扱う班としては、全体の研究のバランスが取れており、今回は造血幹細胞移植を用いた治療に関するガイドラインが策定された点は評価できる。診断基準策定に有用な基礎/臨床研究結果を早く具体的な策定につなげることが望まれる。

F. 研究発表・学会発表

該当事項無し

G. 健康危険情報

該当事項無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項無し

平成17-19年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
難治性疾患克服研究の評価ならびに研究の方向性に関する研究
総合研究報告書

「難治性血管炎に関する調査研究」班

研究要旨

難治性疾患克服研究事業の研究班のうち「難治性血管炎に関する調査研究」班について、平成16-18年度の研究に関して、1)研究事業全体と関連した項目、2)個々の研究課題、3)個々の課題・研究発表の3項目について客観的な評価を試みた。臨床研究・基礎研究の両面において着実な研究の進展がみられ、概ね難病事業の目的に合致した研究を遂行していると考えられた。

A. 研究目的

難治性疾患克服研究事業は、原因不明で治療法が確立していない希少疾患について、その実態の把握、原因の究明、治療法の確立を行ない、患者のQOLおよび予後を改善することをその目的とする。本研究班では、各々の調査研究班において難治性疾患克服研究事業の目的に合致した調査研究が行われているかについて、独自に作成した評価票を用いた客観的な評価を試みている。本研究では「難治性血管炎に関する調査研究」班を対象として、調査研究内容の評価を行なった。

B. 研究方法

「難治性血管炎に関する調査研究」班の平成16-18年度総括・分担研究報告書をもとに、1)研究事業全体と関連した項目、2)個々の研究課題、3)個々の課題・研究発表の3項目について評価票を用いて評価した。

C. 研究結果

本研究班は「大型血管炎の臨床研究」「中小型血管炎の臨床研究」「病理・基礎研究」の3つの分科会から構成されている。

(1)大型血管炎の臨床研究

バージャー病に対するHGFプラスミドを用いた遺伝子治療、バージャー病および閉塞性動脈硬化症に対するCD34陽性細胞を用いた細胞移植療法、重症下肢虚血および重症冠動脈疾患に対する自家骨髄細胞を用いた細胞移植療法、の3つの臨床研究が行なわれた。また、バージャー病と感染症(歯周病)の関連に関する研究も行われた。

(2)中小型血管炎の臨床研究

「MPO-ANCA関連血管炎に対する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向きコホート調査研究」が開始され、症例登録が行なわれた。また、難治性ANCA関連血管炎に対する抗CD20抗体の有用性を検討する前向きコ

ホート研究」の登録も行なわれた。さらに、臨床的に 疾患活動性評価を目的とした研究も行なわれた。診断基準に関しても一部見直しがなされた。

(3) 病理・基礎研究

血管炎モデル動物を用いた病態の解析や自己抗原・抗体の探索, ANCA 関連血管炎患者由来の末梢血を用いた transcriptome/proteome 解析, 疾患感受性遺伝子解析などが行なわれた。

D. 考察

1) 研究事業全体と関連した項目

3つの分科会に分けられており, 研究内容が明確にされている点, また, 診断基準の見直しや重症度分類策定の試みがなされている点などは評価できる。今後各疾患の治療ガイドラインの策定が望まれる。

2) 個々の研究課題

臨床研究分科会において調査研究の他に複数の臨床試験が行われており, その成果は将来的に診断・治療に役立つものが多いと思われる。特に RCT の実施は高く評価される。また, 病態解明のための基礎研究も多くの成果が得られている。3つの分科会に多数の研究者が参加しているが, 全体として基礎・臨床の役割分担のバランスがとれている。

3) 個々の課題・研究発表

多数の論文が発表されており, その内容も概ね難治性疾患克服研究事業の内容に沿うものである。しかしながら, 本研究事業に基づくものであることが記載された論文はほとんどみられない。

E. 結論

評価票を用いた評価により, 本研究班は, 1) 研究事業全体と関連した項目, 2) 個々の研究課題, の2項目において高い評価が得られており, 概ね難病事業の目的に合致した研究を遂行していると考えられた。質の高い evidence に基づく治療ガイドラインの策定を期待したい。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
「難治性疾患克服研究の評価ならびに研究の方向性に関する研究」班
総合研究報告書

自己免疫疾患調査研究班に関する検討

研究要旨

難治性疾患克服研究の研究班のうち自己免疫疾患に関する研究班の平成 16-18 年に行われた研究事業全体に関連した項目、それぞれの研究課題独自の項目、さらに研究発表の 3 項目について総合的かつ客観的な評価を行った。

A. 研究目的

難治性疾患克服研究事業では、本来原因不明で治療法が確立していない希少疾患に対して、患者の経済的救済と同時に病因を解明し、診断法や治療法の開発を行い、それによって患者の予後やQOLの改善を目指すことが目的である。本研究では、評価者が専門領域とは異なる班研究を担当し、この目的に合致した調査研究が 3 年間の研究期間内に適切かつ計画的に遂行されたかを評価することを目的とした。

B. 研究方法

一人の評価者が継続的に自己免疫疾患関連の研究班を担当した。評価は、難病の診断と治療指針改訂版、各研究班のホームページ、各研究班および重点研究班の平成 16-18 年度の業績報告書、および各班より提出されたアンケートに基づいて、研究班全体、個別研究、そして個々の課題・研究発表の側面から行った。具体的な評価項目は、疾患の定義、診断基

準の策定、正確な診断方法、発症率・有病率の把握、病態の解明と現状、治療方針ガイドラインの策定と記載状況とした。

C. 研究結果

1) 研究事業全体と関連した項目：全身性エリテマトーデス (SLE)、多発性筋炎・皮膚筋炎 (PM・DM)を主な対象とした研究班であるが、この 2 年間の間に疫学的調査研究は全く計画・実施されていない。重症度分類に関しては、SLE の活動性を的確に示す指標作成の検討、治療ガイドラインの策定・改定作業に関しては、SLE 治療の標準化及び新規治療に関する検討が進んでいる点は評価できる。病態の解明という点では、マウスを用いた基礎研究が多く、継続性に乏しい。

2) 個々の研究課題について：研究課題を見ると、直接患者を対象とした課題や、臨床試験などがあるが、臨床（治療応用）への進展が明確でない研究、特に動物実験などが少なくない。この傾向は各年度で同様であり、目標達成に向けてロード

マップが明確にされていないと考える。治療面、病態・病因解明に関する研究の進捗は、認められるものの、班研究全体の具体的目標が明確にされていないので、個々の研究の意義がやや不明確である。班長はもっと指導性を発揮し、具体的研究目標の下に各個研究を有機的に位置づける必要がある。病態解明に関しての進捗もある程度進捗していると判断する。この期間内において患者の福祉に役立つ研究結果は認められない。研究の倫理性はおおむね遵守されている。

3) 個々の課題・研究発表などに関する評価：質の高い論文が多く報告されている。内容は本研究事業の目的に適合するものが多く、かつ本研究事業に基づくものであることがおおむね記載されている。

D. 考察

難治性疾患克服研究事業は、本来原因不明でその治療法が確立しておらず、かつ患者数が少ない疾患を対象とする。研究によって患者の経済的救済を行うと同時に、その病因を解明し手治療法を開発することで患者の予後や QOL の改善を目指し、さらに国の医療行政に貢献することを目的とする。今回報告者が担当した疾患の中には、医療の進歩により発見される頻度が増加し手新たな対応を求められる局面が増加しているものもあり、一定の診療指針、治療法や予防法が未だ確立していないという点では、本研究事業の要素を維持しているといえる。各領域の疾患については、その発症機序は少しずつ明らかにされつつあるが、真の病因は不明であり、根治的治療法の臨床施

行が可能になるには、まだ多くの研究が必要といえる。これまでに明らかにされた予後、QOLに関する調査結果からは、難治例もそれなりに存在し、原因の究明と治療の開発・改良のための研究がさらに必要と思われる。現時点までに明らかとなったその発症頻度・研究班の activity / 実績を考慮すると、これらの疾患に対して、難治性疾患研究事業の枠で研究を推進していく意義はあるものと考えられた。

E. 結論

自己免疫疾患に関する調査研究班においては基礎研究が多いが、今回は臨床試験の進捗が評価できる。しかし、疫学調査に関する課題に乏しく、班全体としての研究計画が明確ではない点について改善が望まれる。

F. 研究発表・学会発表

該当事項無し

G. 健康危険情報

該当事項無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項無し

平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
「難治性疾患克服研究の評価ならびに研究の方向性に関する研究」班
総合研究報告書

ベーチェット病調査研究班に関する検討

研究要旨

難治性疾患克服研究の研究班のうちベーチェット病に関する調査研究班の平成 16-18 年に行われた研究事業全体に関連した項目、それぞれの研究課題独自の項目、さらに研究発表の 3 項目について総合的かつ客観的な評価を行った。

A. 研究目的

難治性疾患克服研究事業では、本来原因不明で治療法が確立していない希少疾患に対して、患者の経済的救済と同時に病因を解明し、診断法や治療法の開発を行い、それによって患者の予後や QOL の改善を目指すことが目的である。本研究では、評価者が専門領域とは異なる班研究を担当し、この目的に合致した調査研究が 3 年間の研究期間内に適切かつ計画的に遂行されたかを評価することを目的とした。

B. 研究方法

一人の評価者が継続的にベーチェット病に関する調査研究班を担当した。評価は、難病の診断と治療指針改訂版、各研究班のホームページ、各研究班および重点研究班の平成 16-18 年度の業績報告書、および各班より提出されたアンケートに基づいて、研究班全体、個別研究、そして個々の課題・研究発表の側面から行った。具体的な評価項目は、疾患の定義、

診断基準の策定、正確な診断方法、発症率・有病率の把握、病態の解明と現状、治療方針ガイドラインの策定と記載状況とした。

C. 研究結果

1) 研究事業全体と関連した項目：ベーチェット病に特化した研究班である。診断基準の策定、正確な診断方法、発症率・有病率の把握、病態の解明と現状、治療方針ガイドラインの策定に関して、研究期間中に着実な進捗が認められる。発症率・有病率に関しては臨床調査個人票電子化データを用いた分析が進められている。臨床調査個人票を用いた BD の重症度の変化に関する検討結果は重症度分類の見直しに有用なデータと考える。難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班との連携を図り腸管 BD の診療ガイドライン作成プロジェクトが立ち上がり、検討が進められている。国際分類との対比・我が国の特殊性への配慮に関しても、BD 眼症状国際疫学調査を施行されており評

価される。

2) 個々の研究課題について：研究計画の内容は基礎・臨床のバランスが取れてはいるが、目標達成に向けてロードマップが明確には示されていない。しかし、研究の内容には継続性があり、計画に従って研究は進捗していると判断される。多臓器を標的とするベーチェット病を包括的に研究するための体制あるいは研究者の布陣をもう少し明確に示す必要があるが、一方では治療に具体的に役立つ可能性のある研究結果が含まれている。QOL調査は患者の福祉にある程度役立つことが期待される。疾患感受性遺伝子の検討など病因の解明および病態の解析のための研究計画は適切であり、その結果もある程度評価できるものである。

3) 個々の課題・研究発表などに関する評価：発表論文は多くその室も全般的に高いが、中にはテーマと直接関係無いものが目立つ。本研究事業に基づくものであることが約半数の論文で記載されている。

D. 考察

難治性疾患克服研究事業は、本来原因不明でその治療法が確立しておらず、かつ患者数が少ない疾患を対象とする。研究によって患者の経済的救済を行うと同時に、その病因を解明し手治療法を開発することで患者の予後や QOL の改善を目指し、さらに国の医療行政に貢献することを目的とする。今回報告者が担当した疾患の中には、医療の進歩により発見される頻度が増加し手新たな対応を求められる局面が増加しているものもあり、

一定の診療指針、治療法や予防法が未だ確立していないという点では、本研究事業の要素を維持しているといえる。各領域の疾患については、その発症機序は少しずつ明らかにされつつあるが、真の病因は不明であり、根治的治療法の臨床施行が可能になるには、まだ多くの研究が必要といえる。これまでに明らかにされた予後、QOLに関する調査結果からは、難治例もそれなりに存在し、原因の究明と治療の開発・改良のための研究がさらに必要と思われる。現時点までに明らかとなったその発症頻度・研究班の activity / 実績を考慮すると、これらの疾患に対して、難治性疾患研究事業の枠で研究を推進していく意義はあるものと考えられた。

E. 結論

ベーチェット病に関する調査研究班は報告書の構成が良い。継続する個別研究が多く、着実な進捗を示している。難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班と連携した腸管 BD の診療ガイドライン作成プロジェクトや BD 眼症状国際疫学調査などの活動は評価される。

F. 研究発表・学会発表

該当事項無し

G. 健康危険情報

該当事項無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項無し

平成17-19年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
難治性疾患克服研究の評価ならびに研究の方向性に関する研究
総合研究報告書

「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」班

研究要旨

難治性疾患克服研究事業の研究班のうち「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」班について、平成16-18年度の研究に関して、1)研究事業全体と関連した項目、2)個々の研究課題、3)個々の課題・研究発表の3項目について客観的な評価を試みた。本研究班においては基礎的研究が多くなされており、発表論文数は多くその質も高いが、直接的に疾患の診断・治療に結びつく成果が少ないように思われた。

A. 研究目的

難治性疾患克服研究事業は、原因不明で治療法が確立していない希少疾患について、その実態の把握、原因の究明、治療法の確立を行ない、患者のQOLおよび予後を改善することをその目的とする。本研究班では、各々の調査研究班において難治性疾患克服研究事業の目的に合致した調査研究が行われているかについて、独自に作成した評価票を用いた客観的な評価を試みている。本研究では「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」班を対象として、調査研究内容の評価を行なった。

B. 研究方法

「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」班の平成16-18年度総括・分担研究報告書をもとに、1)研究事業全体と関連した項目、2)個々の研究課題、3)個々の課題・研究発表の3項目について評価票を用いて評価した。

C. 研究結果

本研究班の対象疾患は、(1)偽性／特発性副甲状腺機能低下症、(2)ビタミンD抵抗性くる病およびその類縁疾患、(3)甲状腺関連疾患(甲状腺ホルモン不応症、TSH受容体異常症、TSH受容体抗体病)の3つである。

(1)偽性／特発性副甲状腺機能低下症「副甲状腺機能低下症の診断指針」の素案の策定がなされた。また、GNAS1メチル化異常、CaSR遺伝子異常など、病態解明につながるような基礎的な検討も行われた。

(2)ビタミンD抵抗性くる病およびその類縁疾患

ビタミンD受容体に関する多くの基礎的研究が行なわれた。また、FGF23が生理的なリン利尿促進作用を持つことが明らかにされ、低リン血症・高リン血症を伴う疾患におけるFGF23の病態生理学的意義に関する研究が行われた。

(3) 甲状腺関連疾患

臨床研究として、家族性バセドウ病の疫学調査や、甲状腺クリーゼ症例の集積が行われた。また、TSHR(R450H)変異の迅速解析法の開発、先天性甲状腺機能低下症家系における TSHR/PAX8 の遺伝子異常の解析、バセドウ病眼症に関連する遺伝子多型の解析、TSHR 異常症/TR 異常症モデルマウスの解析、TSH β 転写調節機構の解析などが行われた。

D. 考察

1) 研究事業全体と関連した項目
一般的に基礎研究が中心となっており、診断指針、重症度分類、治療ガイドラインについては、「副甲状腺機能低下症の診断指針」の素案が作成された以外は、ほとんどなされていない。

2) 個々の研究課題

上述のように本研究班は基礎的研究が中心となっており、個々の基礎研究の質は高いものの、それらの基礎研究をどのようにして難治疾患の治療に結びつけるのか、目標達成までのロードマップが明らかでない。基礎的研究と疾患の病態解明・治療法確立の関連をさらに明確にすることが望ましい。

3) 個々の課題・研究発表

多数の質の高い論文が発表されているが、研究成果として挙げられたなかには難治性疾患克服研究事業の内容に関連のないものも散見される。また、本研究事業に基づくものであることが記載された論文はほとんどみられない。

E. 結論

評価票を用いた評価により、3) 個々の課題・研究発表の項目では高い評価が得られたが、1) 研究事業全体と関連した項目、および、2) 個々の研究課題の項目では評価が低くなった。今後、診断基準・重症度分類・治療ガイドラインの策定を含む、臨床的研究の進展を期待したい。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

難治性疾患克服研究の評価ならびに 研究の方向性に関する研究

『間脳下垂体機能障害に関する調査研究』班

研究要旨 難治性疾患克服研究事業の研究班のなかで、間脳下垂体機能障害に関する調査研究についての評価を行った。本疾患を研究する意義や重要性は既にある程度確立されている。研究グループの組織される意義は、難治性疾患の病態解明、診断基準の作成、治療法の確立などにあり、個々の研究が本事業の主題に合致しているかに着目して評価検討した。その結果、17年度は8部門において診断や治療に関するガイドラインの策定が行われている点が大きな成果と考えられた。18年度は、4分野において診断や治療に関するガイドラインについての改定が行われている点が大きな成果と考えられた。本疾病の日本における正確な発症率や実態は不明であり、頻度の少ない疾病であるだけに、今後は本研究において疫学的な研究を含めて、わが国における実態が明らかにされ、全国で一定の診断・治療・予防対策がとられ、診断や治療のガイドラインが診療の現場に生かされることが望ましいと結論された。

A. 研究目的

分子生物学的な技術の進歩、画像診断技術の進歩、ホルモンの血中濃度測定法の進歩などにより、間脳下垂体機能障害の診断能力は向上し、疾病の検出感度も上昇している。その結果これまで頻度が少ないと考えられてきた疾病が多く発見されるようになり、疾病の頻度や、診断、治療に関する通念も変化した。無症候性の疾病を非専門家が扱わなければならない機会も増加している。また新しい診断法や治療

法が開発されたとき、対象者が適切にこの方法を受けられているか、どのようにこれを個体の様々な病態に適応するかは、新技術に対する適用基準の確立や評価とともに、新しい課題となっている。本疾病の中には、病因・病態がある程度解明されてきているものや、今なお原因不明のものが含まれており、多様な病態に対する、有効な診断法、治療法や予防法の開発と、これらの全国レベルでの統一が望まれており、難治性疾患克服研究の研究対

象としてふさわしいと考えられる。本研究では、このような疾病の特徴と社会の要求に合致した研究がなされているかに着目して、一定の評価法に基づいて、間脳下垂体機能障害に関する調査研究についての評価を行い、評価結果の検討も行った。

B. 研究方法

- (1) 研究事業全体と関連した項目、個々の研究課題についての項目などに研究項目を、客観的かつ普遍的に数量化し得る指標を用いて、個々の課題、研究発表等について項目をさらに細分化した。一つ2点満点（0，1，2の3段階点数化）として評価し、さらにすべての評価値を加算して個々の研究の評価結果とした。
- (2) それぞれの項目について、内科系専門医三名の方々に評価していただき、その平均点を評価点とした。

C. 研究結果

I. 研究事業全体と関連した項目について

下垂体は複雑な細胞集団であり、その分泌調節機構は複雑で巧妙である。頻度の少ない疾患が多く含まれているが、症例を集積して解析を行っている研究は一定の成果といえる。またすでに本研究により目標を達成したと考えられる研究もある。

評価法の観点からは全体としていづれの評価者による評価でも、評価結果に大きな違いは認められず、この評

価方法が公正な評価法であることが示された。

II. 個々の研究課題について

17年度に8部門において診断や治療に関するガイドラインの策定が行われている点が大きな大きな成果と考えられた。診断と治療の手引きの改定はきわめて重要な成果であり、評価できるが、本研究グループの基礎的成果が遺伝子レベル、細胞生物学の段階、臓器レベル、診断学的意義、治療法の進歩、予防への応用などを介して、これらの疾病への実際的応用へといかに結びつくかがこれまでのところ明瞭に記載されていなかった。基礎的研究と応用研究を結ぶような研究を行い、班全体としての統一性や包括的結論に至ることが期待される。18年度には、4分野において間脳下垂体機能障害などの診断、治療に関する手引きに関する記載のなされたことであり、本調査研究の趣旨にかなった内容である。

III. 個々の課題、研究発表等に関する評価

18年度では20研究グループのうち15グループがヒトを対象とした研究であり、2グループがヒトの下垂体腫瘍を用いた研究であり、本疾病の原因解明、診断、治療、予防法の確立などと直結する研究内容が多く含まれている点が成果といえる。また長期予後追跡調査に関する記載も見られる点が成果といえる。

D. 考察

間脳下垂体機能障害は、分子生物学的手法の開発、画像診断技術やホルモン濃度測定法の進歩などにより、間脳下垂体機能障害の診断、治療、予防に関する成績が改善され、疾病の検出感度も上昇している一方、新たな医療上の問題点が浮上してきている上に、有効な治療法や予防法が未だ確立していないという点で本研究事業に適した研究対象であると言える。4部門において診断や治療に関するガイドラインについての記載がなされた点が評価できる。今回策定された診断や治療の手引きを使って、疫学的研究や頻度、実態に関する研究、診断や治療成績の全国レベルでの統一的評価成績などに展開することが期待される。

下垂体は複雑な細胞集団であり、その分泌調節機構は複雑で巧妙である。頻度の少ない疾患が多く含まれているが、症例を集積して解析を行っている点が評価できる。またすでに本研究により目標を達成したと考えられる研究もある。今後は基礎的研究と応用研究を結ぶ橋渡し研究のような研究を行い、班全体としての包括的結論に至ることが期待される。

また長期予後追跡調査に注目したことも評価に値する。今後、参加施設と症例数の確保など困難は予想されるが、目標を達成していただきたい。また以前に行われた長期予後追跡調査との比較から、わが国における本疾病の実態の変遷が明らかになれば興味深い。

難治性疾患克服研究事業は、原因不明でその診断や治療法が確立していない疾患が、本研究成果により患者のQOL改善とともに医療費の節減など国の医療行政に貢献することが今後も期待される。

評価者から、基礎的研究と応用研究を結ぶような研究を行い、班全体としての統一性や包括的結論に至ることが期待されるとの指摘がなされた。本研究グループで個々の研究班が出した成果を基礎に、後半では相互に情報を交換して融合させたり発展させたりして、より応用的研究に結び付けられることが期待される。

全体を通して、この評価法による評価結果は客観的普遍的指標によって数量化されて検討されたが、評価者間で概ね一致しており、この評価が公正な評価法であることが示された。

E. 結論

難治性疾患克服研究事業の研究課題として、間脳下垂体機能障害はふさわしい研究課題である。4部門において診断や治療に関するガイドラインの策定が行われている点は評価に値する。本研究グループのなかで、基礎的研究と臨床研究の融合が図られ、病態解明や治療法開発へ発展し、日本独自の診断や治療のガイドライン策定からさらなる展開の見られることが望ましいと結論された。

難治性疾患克服研究の評価ならびに

研究の方向性に関する研究

『副腎ホルモン産生異常に関する調査研究』班

研究要旨 難治性疾患克服研究事業の研究班のうち、副腎ホルモン産生異常に関する調査研究について評価を行った。今回この疾患を研究する重要性、本事業の主題に合致しているか、病因・病態の解明、臨床的意義、診断、治療、予防などへの応用性、今後の研究の将来性など観点から検討した。17年度には、1)疫学調査、2)診断・治療ガイドライン作成、3)病態・成因の解明という3つのカテゴリで見ると、1分野でのみ全国調査が行われ、診断・治療ガイドライン作成に関する研究が行われているのみであった。18年度には25の研究グループのうち、3つが診断基準に関する研究、7つが対象疾病に関するヒトまたはヒトサンプルを対象とした研究、15が基礎研究であった。基礎研究のなかには対象疾患へ臨床的意義や有用性の不明瞭な研究があり、また基礎的研究を臨床的意義のあるものにするための橋渡し研究や、各研究グループが協力して研究する必要性のあることが明らかとなった。班全体としての研究の方向性について今後の検討の必要があると結論付けられた。

A. 研究目的

分子生物学的手法の発展、高感度ホルモン血中濃度測定や画像診断技術の進歩により、副腎疾患の診断、治療、予防などに関する成績は向上し、疾病の検出感度も上昇し、これに対応した対策を構築することが必要とされている。新しく開発された検査・診断法や治療法を個体の多様な病態にいかに対応するかは、新しい時代の診断法や治療法とマッチしたものでなくてはならない。本研究事業の趣旨から、

このような現状に一定の知見を与えるような全国レベルでの統一見解が作成されることが望まれる。本研究では、このような疾病の特徴と社会の要求に合致した研究がなされているかに着目して、一定の評価法に基づいて、副腎ホルモン産生異常に関する調査研究についての評価を行い、評価結果の検討も行った。

B. 研究方法

(1)評価項目をI.研究事業全体と関